



**Universidade Federal da Paraíba**

**Centro de Ciências da Saúde – CCS**

**Departamento de Fisiologia e Patologia – DFP**



**QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE PREPARAÇÕES  
LÍQUIDAS COMERCIALIZADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS  
DE JOÃO PESSOA – PB**

**Abymaelson José Nóbrega de Lima**

**Orientador: Prof. Dr. José Soares do Nascimento**

ABYMAELSON JOSÉ NÓBREGA DE LIMA

**QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE PREPARAÇÕES  
LÍQUIDAS COMERCIALIZADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS  
DE JOÃO PESSOA – PB**

**Monografia apresentada em atendimento  
à exigência de conclusão do curso de  
Farmácia (Farmacêutico Generalista), do  
Departamento de Ciências  
Farmacêuticas, do Centro de Ciências da  
Saúde, da Universidade Federal da  
Paraíba.**

**José Soares de Nascimento**  
Orientador

João Pessoa  
Agosto, 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**ABYMAELSON JOSÉ NÓBREGA DE LIMA**

**QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE PREPARAÇÕES LÍQUIDAS  
COMERCIALIZADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE JOÃO  
PESSOA – PB**

**Monografia aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ para obtenção do título  
de Farmacêutico Generalista.**

**Banca examinadora:**

---

**Prof. Dr. José Soares do Nascimento**  
**(Orientador)**

---

**Prof<sup>a</sup>. Ms<sup>a</sup> Regina Lúcia Guedes Pereira de Farias**  
**(Membro externo)**

---

**Prof<sup>a</sup>. Pablo Queiroz Lopes (Membro interno)**

*À minha amada família, por acreditarem na minha educação e contribuir diariamente para que eu possa ser uma pessoa melhor!*

## *Agradecimentos*

A Deus, por me amar como filho e por me tocar a cada gesto de bondade e a cada sorriso compartilhado.

Aos meus pais, Abimael Pereira e Valéria Cristina, pelo apoio e confiança depositada em mim. Muito obrigado pela compreensão.

A minha amiga e companheira Daiane Farias, por estar comigo em momentos conturbados da minha vida, e de compartilhar momentos maravilhosos ao meu lado.

Ao professor Nascimento, que me acompanhou durante a produção de alguns trabalhos, sempre disposto e atencioso. E o mais importante, sempre me tratando com respeito e humildade.

Aos amigos, que compartilharam momentos inesquecíveis. Principalmente aos meus amigos Philipe, Yanádilla, Franklin, Alanna, Vitor, entre todos aqueles que fazem parte desse grupo de amizade.

A todos os professores que nos trataram com respeito e dignidade, pois contribuíram muito para meu processo de formação profissional e na minha formação como pessoa.

A professora Leônia Maria Batista, por fazer parte desse processo, como tutora do PET Farmácia e amiga, sempre contribuindo na minha formação profissional.

Aos técnicos e funcionários que nos receberam tão bem nos ambientes em que frequentamos, principalmente à minha amiga Ivoneide, pelos anos agradáveis de convivência no PET Farmácia.

A todos os PETianos, com quem compartilhei momentos memoráveis juntos.

*"Sem sonhos, as perdas se tornam insuportáveis, as pedras do caminho se tornam montanhas, os fracassos se transformam em golpes fatais. Mas, se você tiver grandes sonhos... seus erros produzirão crescimento, seus desafios produzirão oportunidades, seus medos produzirão coragem. Por isso, meu ardente desejo é que você nunca desista dos seus sonhos"*

*Augusto Cury*

## **RESUMO**

LIMA, A.J.N. 2014. Nº 34 pag. **QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE PREPARAÇÕES LÍQUIDAS COMERCIALIZADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE JOÃO PESSOA – PB. Trabalho de Conclusão de Curso** (Bacharelado em Farmácia) – CCS/UFPB João Pessoa – PB.

O mercado farmacêutico sempre exerceu uma importante influência no mundo, assim como no Brasil, onde tem sido um centro de desenvolvimento cultural de grande importância. A farmácia magistral vem conquistando cada vez mais espaço no mercado dos medicamentos, desde sua decadência após a segunda guerra mundial. Nos últimos anos a ANVISA vem aumentando a fiscalização e o controle do comércio nas farmácias magistrais. Para tal foi criada a RDC 67, em 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. O controle microbiano é condição necessária para um medicamento de qualidade, em que a Farmacopeia Brasileira estabelece os limites microbiológicos para cada tipo de formulação. Assim, o objetivo desse trabalho foi analisar possíveis contaminações microbiológicas de preparações farmacêuticas líquidas comercializadas em farmácias magistrais na cidade de João Pessoa – PB. Foram adquiridas cinco amostras, uma em cada farmácia, as quais foram analisadas pelo método de diluição seriada com semeadura em superfície em meios de cultura adequados tanto para bactérias quanto para fungos. Como resultados, observou-se que não houve crescimento de microrganismos nas amostras estudadas, indicando que elas estão de acordo com as especificações e limites microbianos exigidos, dessa forma estão aptas para o consumo humano. Os produtos farmacêuticos analisados encontram-se de acordo com o preconizado pela legislação vigente, garantindo assim, segurança, qualidade e eficácia.

Palavras-chave: Controle da Qualidade Microbiológico, Bactérias, Fungos, Farmácia de Manipulação.

## **ABSTRACT**

LIMA, A.J.N. 2014. Nº 34 pag. **Microbiological quality of liquid preparations sold in manipulation pharmacy from João Pessoa – pb. Trabalho de Conclusão de Curso** (Bacharelado em Farmácia) – CCS/UFPB João Pessoa – PB.

The pharmaceutical market has always exerted a major influence in the world, as well as in Brazil, which has been a center of cultural development of great significance. The manipulation pharmacy has been gaining more space in the pharmaceuticals Market, since its decline after World War II. In recent years the ANVISA is increasing supervision and control of trade in pharmacies. For this, the RDC 67 was created in 2007, which provides for Good Handling Practices and workshop Magistral Preparations for Human Use in pharmacies. The microbial control is a necessary condition for a drug quality, in the Brazilian Pharmacopoeia establishes the microbiological limits for each type of formulation. The aim of this study was to analyze possible microbiological contamination of liquid pharmaceutical preparations sold in pharmacies in the city of João Pessoa – PB. Five samples were acquired, one at each pharmacy, which were analyzed by serial dilution method with seeding surface suitable for both bacteria and for fungi culture media. The results it was observed that there was no growth of microorganisms in the samples, indicating that they are in accordance with the specifications required limits and microbial, thus they are suitable for human consumption. The pharmaceutical products analyzed are according to the criteria of the current legislation, ensuring quality, safety and efficacy.

Keywords: Microbiological Quality Control, bacteria, fungi, Pharmacy Manipulation.



## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1: Esterilização do material em autoclave.</b>	<b>27</b>
<b>Figura 2: Preparo das placas de Petri com meios de Ágar Mueller-Hinton e BDA.</b>	<b>27</b>
<b>Figura 3: Esquema de semeio da amostra nos meios de cultura em triplicata, nas diluições decimal e centesimal.</b>	<b>29</b>
<b>Figura 4: Placas com os meios Ágar Mueller-Hinton (A) e BDA (B) semeadas após 5 dias de incubação à 25 C.</b>	<b>31</b>

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1. Índices de microrganismos permitidos em produtos não estéreis, estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (BRASIL, 2010).</b>	<b>18</b>
<b>Quadro 2. Produtos e número de farmácias magistrais analisadas, em João Pessoa-PB.</b>	<b>25</b>
<b>Quadro 3. Data de fabricação e validade das amostras analisadas.</b>	<b>26</b>
<b>Quadro 4. Populações bacteriana e fúngica das amostras procedentes das farmácias magistrais participantes da pesquisa do município de João Pessoa, em 2014.</b>	<b>30</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ADE</b>	Água destilada e esterilizada
<b>BDA</b>	Batata dextrose ágar acidificado
<b>BPF</b>	Boas Práticas de Manipulação
<b>mg</b>	Miligramas
<b>MH</b>	Mueller-Hinton
<b>mL</b>	Mililitros
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico
<b>RDC</b>	Resolução da diretoria colegiada
<b>UFC</b>	Unidade formadora de colônia

## **SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>Fundamentação Teórica.....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Justificativa.....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>Objetivos</b>	
	<b>4.1 Geral.....</b>	<b>24</b>
	<b>4.2 Específicos.....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>Material e Método</b>	
	<b>5.1 Amostras.....</b>	<b>25</b>
	<b>5.2 Preparo dos meios de culturas.....</b>	<b>26</b>
	<b>5.2.1 Preparo do meio de cultura para bactérias.....</b>	<b>26</b>
	<b>5.2.2 Preparo do meio de cultura para fungos.....</b>	<b>27</b>
	<b>5.3 Pesquisa de microrganismos contaminantes.....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>Resultados e Discussão.....</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>Referências.....</b>	<b>33</b>

## **1. Introdução**

Os medicamentos possuem papel crucial na terapia de várias patologias no ramo da medicina, muitas vezes sendo indispensáveis para a recuperação total do paciente, assim como para evitar mortes. Tais produtos são utilizados num conceito ainda maior, com o objetivo de prevenção, como adjuvante de procedimentos médicos, controle de doenças crônicas, assim como na garantia da qualidade e prolongamento da vida de pacientes em estágio avançado de patologias incuráveis na medicina atual.

Diante disso, é atribuída ao medicamento a função de resolver problemas, por parte da população, sendo às vezes, utilizado de forma abusiva e irracional. Essa questão converge com outro assunto que vem crescendo na sociedade moderna, a medicalização social no ramo da saúde, que é caracterizado como uma expansão progressiva do campo de intervenção por meio da redefinição de experiências e comportamentos humanos como se fossem problemas médicos (TESSER, 2006).

Os microrganismos, cada vez mais presentes no ambiente, são capazes de danificar os medicamentos, produzidos no contexto da manipulação magistral, assim como causar sérios danos à saúde dos consumidores. As condições ambientais favorecem o crescimento desses contaminantes, especialmente temperatura e umidade do ar elevadas. Assim, o controle microbiológico, associado às boas práticas de manipulação instituídas pela ANVISA, através da RDC 67, são as armas mais eficazes no processo de controle e garantia de qualidade desses produtos.

O controle do ambiente de trabalho nas farmácias magistrais é crucial para evitar problemas relacionados à contaminação microbiológica. Em trabalho realizado por Weber e Frasson (2009), em que foi analisado o nível de contaminação por fungos e bactérias do

ambiente interno de três farmácias de manipulação do município de Ijuí/RS, pode-se constatar que todas as salas das farmácias apresentavam contaminação por bactérias e fungos, havendo uma maior contaminação nas salas de manipulação de líquidos e semissólidos. A presença de pessoas durante a coleta de amostras; pias e janelas em determinados locais, que favorecem o acúmulo de água e passagem de ar, respectivamente, colaboraram para resultados mais significantes de contaminações.

O mercado farmacêutico está em mudança constante no que tange a pesquisa de novos fármacos, melhorias estruturais, marketing, design, posologias adequadas a situações diferenciais. Tudo para promover um maior acesso por parte dos usuários, assim como facilitar o acesso.

O aumento do consumo traz uma maior preocupação com a qualidade desses produtos por parte dos órgãos de fiscalização, que tem como objetivo o controle e a garantia da qualidade, minimizando os riscos associados ao uso de medicamentos.

O atual trabalho tem como finalidade o uso dos conhecimentos multidisciplinares para a realização de uma análise qualitativa e quantitativa da qualidade microbiológica de produtos comumente usados pela população, visto que o controle de qualidade de medicamentos é uma prática do profissional farmacêutico e de grande importância para a saúde pública.

## 2. Fundamentação Teórica

O mercado farmacêutico sempre exerceu uma importante influência no mundo, assim como no Brasil, onde foi um centro de desenvolvimento cultural de grande importância.

As boticas eram locais onde se produziam e comercializavam remédios, que tinham o boticário como personagem central, de grande conhecimento no âmbito da medicina e da química (SZATKOWSKI; OLIVEIRA, 2004). As boticas foram substituídas, gradativamente, pelas farmácias que não mais realizam a arte da manipulação magistral e é decretado o início de um fim do enorme serviço prestado pelo profissional de farmácia à população. Durante o avanço industrial no período pós-segunda grande guerra, o mercado farmacêutico expandiu e o país foi invadido por indústrias multinacionais que, aos poucos, conseguem eliminar todas as pequenas empresas brasileiras do ramo (BRASIL, 2010).

A farmácia ressurgiu no Brasil no final da década de 1980, após seu desaparecimento quase completo devido ao advento da indústria farmacêutica na década de 1950. Com a entrada dos medicamentos genéricos no mercado, o segmento passou a manipular inúmeros medicamentos cujas apresentações são disponibilizadas pela indústria farmacêutica. Atualmente representam significativa parcela do mercado brasileiro de medicamentos (BONFILIO *et al.*, 2010).

Segundo a lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, Ministério da saúde, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, define Farmácia como:

“estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica.

Tal definição difere da drogaria, que é um estabelecimento de dispensação e comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em suas embalagens originais, sem a prática da manipulação dos medicamentos (BRASIL, 2010).

Medicamento magistral, segundo a Farmacopeia Brasileira 5<sup>o</sup> edição de 2010, é todo medicamento cuja prescrição pormenoriza a composição, a forma farmacêutica e a posologia (BRASIL, 2010). É preparado na farmácia, por um profissional farmacêutico habilitado ou sob sua supervisão direta.

A farmacotécnica engloba a manipulação de medicamentos de acordo com a prescrição de um profissional habilitado, assim como fracionamento de substâncias ou produtos industrializados. As preparações são classificadas em magistrais - formulações preparadas na farmácia a partir de uma prescrição emitida por um profissional habilitado, individualizada, que determina sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar - e preparações oficinais - formulação preparada na farmácia, cuja fórmula está contida no Formulário Nacional ou em formulários internacionais reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância sanitária - ANVISA (CAROLY, 2009).

## **2.1 Qualidade dos medicamentos magistrais**

A qualidade de bens e serviços está vinculada à satisfação e à proteção do consumidor. No Brasil, a ANVISA tem o papel institucional de promover e proteger a saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária. Assim, a legislação brasileira estabelece padrões de qualidade para preparações magistrais e oficinais, e institui, entre outras normas, as Boas Práticas de Manipulação (BRASIL, 2008).

A RDC 67, de outubro de 2007, que dispõe sobre as Boas práticas e de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias, elenca todos os requisitos necessários para garantir a qualidade



destes produtos, como: recursos humanos e organização; infraestrutura; materiais, equipamentos e utensílios; limpeza e sanitização; materiais de embalagem; manipulação; controle de qualidade; estoque mínimo; rotulagem e embalagem; conservação e transporte; dispensação; e garantia da qualidade.

O controle da qualidade em farmácias magistrais é extremamente importante para produtos acabados e matérias-primas utilizadas no processo de produção, tendo como objetivo garantir a qualidade e segurança do produto final. O controle de qualidade, segundo a RDC 67, é definido como conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado, com as especificações estabelecidas (SILVA; SILVA, 1984).

O controle de qualidade microbiano é uma das exigências relacionadas com os critérios de segurança a serem considerados em produtos farmacêuticos, pois além de alterar propriedades do produto, pode constituir risco para a saúde do consumidor, principalmente em se tratando de microrganismos patogênicos (MEDEIROS; PORTP; PROCÓPIO, 2007). Consequentemente, os produtos farmacêuticos orais e tópicos (cápsulas, comprimidos, suspensões, cremes etc.), que não são estéreis, devem ser submetidos ao controle da contaminação microbiana (BRASIL, 2010).

Produtos não-estéreis são aqueles nos quais se admitem uma carga microbiana, limitada, de acordo com as características do produto. A presença de linhagens patogênicas é proibida, pois representa um potencial infeccioso, assim como a transferência de toxinas indesejáveis. A qualidade microbiana dos medicamentos deve ser considerada de acordo com alguns fatores, como o consumo por faixas etárias de risco, assim como pacientes imunodeprimidos. Cargas microbianas elevadas podem também comprometer a estabilidade do produto (MEDEIROS *et al.*, 2007).

Estas alterações podem afetar as características organolépticas do produto, como: mudança de cor, aparecimento de odor desagradável e mudanças nos valores de pH. Portanto há necessidade de se estabelecer

padrões *quali* e quantitativos de microrganismos presentes na amostra, a fim de assegurar a estabilidade do produto durante o prazo de validade, de modo a garantir inocuidade e eficácia terapêutica ao paciente.

As principais formulações líquidas encontradas nas farmácias magistrais englobam as formas farmacêuticas: xaropes, soluções, suspensões, elixir, tinturas. Estes produtos são comercializadas contendo fármacos de acordo com as características físico-químicas dos componentes.

Os limites microbianos devem ser adequados às várias categorias de produtos que reflitam o tipo de contaminação mais provável introduzida durante a fabricação, bem como a via de administração, o consumidor final (neonatos, crianças, idosos, debilitados), o uso de agentes imunossupressores, corticosteroides e outros fatores (BRASIL, 2010).

A Farmacopeia Brasileira, 5ª edição de 2010, estabelece limites para contaminantes. Os limites microbianos para produtos não estéreis, para uso oral, são variáveis, conforme a via de administração e o grupo de microrganismos.

Os limites de aceitação (Tabela 1) são interpretados do seguinte modo:

- $10^1$  UFC/mL: valor máximo aceitável = 20
- $10^2$  UFC/mL: valor máximo aceitável = 200
- $10^3$  UFC/mL: valor máximo aceitável = 2000 e, assim sucessivamente.

**QUADRO 1. Índices de microrganismos permitidos em produtos não estéreis, estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição de 2010.**

Via de administração	Contagem total de bactérias aeróbias UFC/g ou mL	Contagem total de fungos/leveduras UFC/g ou mL	Pesquisa de Patógenos
<b>Produtos sintéticos e biológicos</b>			
<b>Preparação aquosa para uso oral</b>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g, ou mL
<b>Preparação não aquosa para uso oral</b>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Ausência de <i>Escherichia coli</i> em 1g, ou mL

Fonte: ANVISA, 2010.

As matérias-primas utilizadas na produção de medicamentos são a principal fonte de contaminação. A água, em especial, merece destaque, visto que é utilizada no processo de fabricação, na lavagem dos materiais e na limpeza de ambientes da sala de produção (SILVA; SILVA, 1984). A água, assim como a matéria-prima podem estar contaminadas com coliformes totais e/ou termotolerantes, como indicadores de qualidade.

Portanto, o controle da qualidade da água é fundamental, uma vez que a água tem grande capacidade de agregar compostos dispostos no ambiente, assim como uma maior facilidade de recorrência de contaminação após a purificação (ANDRADE *et al.*, 2005).

Os contaminantes da água são representados por dois grandes grupos: químico e microbiológico. Os contaminantes químicos agregam uma grande variedade de compostos orgânicos e inorgânicos. Incluindo-se as exotoxinas produzidas por microrganismos.

A água utilizada na manipulação deve ser obtida a partir da água potável, tratada em um sistema que assegure a obtenção da água com especificações farmacopéicas para água purificada, ou de outros compêndios internacionais reconhecidos pela ANVISA (BRASIL, 2007).

Segundo a Farmacopeia Brasileira, 5 edição de 2010, a água purificada é definida como:

“produzida a partir da água potável ou da água reagente e deve atender às especificações estabelecidas na respectiva monografia. Não contém qualquer outra substância adicionada. É obtida por uma combinação de sistemas de purificação, em uma sequência lógica, tais como múltipla destilação; troca iônica; osmose reversa; eletrodeionização; ultra filtração, ou outro processo capaz de atender, com a eficiência desejada, aos limites especificados para os diversos contaminantes”.

A água utilizada na manipulação de produtos é considerada matéria-prima produzida pela própria farmácia por purificação da água potável, devendo as instalações e reservatórios serem devidamente protegidos para evitar contaminação. A farmácia deve possuir procedimentos escritos para realizar amostragem da água e periodicidade das análises (BRASIL, 2007).

Em relação às outras matérias-primas empregadas na manipulação de medicamentos, deve-se levar em consideração o prazo de validade e sua origem, como natural ou sintética, pois matérias-primas de origem natural favorecem o desenvolvimento dos microrganismos devido à capacidade de reter água ou deles já ser contaminado de origem.

As boas condições de higiene no ambiente de trabalho, como limpeza das bancadas e equipamentos, assim como a do manipulador, como lavagem adequada das mãos, vestimenta, são fundamentais para a produção de produtos de qualidade (SILVA; SILVA, 1984).

A RDC 67 de 2007 impõe que todo o pessoal, inclusive de limpeza e manutenção, deve ser motivado e receber treinamento inicial e continuado, incluindo instruções de higiene, saúde, conduta e elementos básicos em microbiologia, relevantes para a manutenção dos padrões de limpeza ambiental e qualidade dos produtos.

Todo o pessoal, durante os treinamentos, deve conhecer e discutir amplamente os princípios das Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, no

sentido de melhorar a compreensão de Garantia da Qualidade por toda a equipe.

## 2.2 Microrganismos contaminantes

Os contaminantes biológicos são representados por fungos e bactérias, os quais tornam um grande desafio à qualidade da água, da matéria-prima, dos manipuladores e demais procedimentos. Muitos microrganismos contaminantes são oriundos da própria fonte de água, assim como da matéria-prima e alguns equipamentos de purificação.

As bactérias são organismos relativamente simples, unicelulares classificadas como procariotos (TORTORA, 2012). Entre as bactérias mais comuns presentes em contaminações de formulações farmacêuticas, destacam-se alguns gêneros da família Enterobacteriaceae, especialmente, *Escherichia coli* e *Pseudomonas* sp., *Salmonella* sp., procedentes da água, matéria-prima, manipuladores e equipamentos. Entre os cocos se destacam os *Staphylococcus aureus* especialmente procedentes das mãos dos manipuladores e equipamentos. Nos materiais e poeira também são encontrados os gêneros *Bacillus* e *Clostridium* (WEBER; FRASSON, 2009.; LUCENA, 2014).

As bactérias patogênicas do gênero *Staphylococcus*, *Salmonella* e *Pseudomonas* estão entre as mais citadas, pois trazem doenças graves para o ser humano. Os *Staphylococcus* são as bactérias Gram positivas e estão associados ao trato respiratório do homem, ferimentos ou lesões da pele. Salmonelas, bem como coliformes fecais, são indicativos dos hábitos de higiene dos operadores. *Pseudomonas* geralmente estão presentes em áreas úmidas, como pias e drenos, e indicam contaminação indireta provocada por poeira ou água (WEBER; FRASSON, 2009).

Firmino *et al.* (2011), ao avaliar a qualidade microbiológica de cinco bases de creme Lanete® utilizadas em farmácias de manipulação do município de Jundiaí-SP, encontraram que duas marcas (40%) apresentaram contaminação no teste de estabilidade microbiológica. A pesquisa salientou a importância da adoção de normas de controle de qualidade e prevenção da contaminação na produção para garantia de um produto de qualidade para o consumidor.

Carvalho; Martini e Michelin (2011) avaliaram sete amostras de filtro solar em gel, adquiridas em farmácias de manipulação do município de Araras - SP. Uma das sete amostras analisadas foi reprovada, devido ao crescimento de microrganismos totais ser superior ao limite permitido e por apresentar patógenos.

Do ponto de vista clínico, as bactérias são de grande relevância, sendo as responsáveis por uma vasta quantidade de doenças que causam sérios danos à saúde pública. Nos últimos anos vem crescendo o interesse para a resistência adquirida aos antimicrobianos pelas bactérias por mecanismos diversos.

Os fungos, diferentemente das bactérias, são seres eucarióticos e heterotróficos; podem se apresentar na forma filamentosa e leveduriforme. As leveduras são unicelulares e geralmente maiores que as bactérias, são ovais, mas algumas vezes alongadas ou esféricas, não possuem flagelo. Os bolores são organismos multinucleados que aparecem como filamento. O corpo ou talo de um fungo filamentoso consiste em um micélio e capaz de produzir esporos (SIDRIM; ROCHA, 2004).

Em trabalho realizado por Medeiros e colaboradores (2007), foram observados a presença de fungos do gênero *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Phialophora*. Os três primeiros são indicados como os principais contaminantes de matérias-primas durante o armazenamento, e são comumente encontrados no ambiente.

---

Os fungos mais comuns que produzem micotoxinas pertencem aos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*, os quais são responsáveis pela produção da maioria das micotoxinas. Dentre as principais micotoxinas encontradas em produtos alimentícios e grãos têm-se a: aflatoxinas e ocratoxinas produzidas pelo gênero *Aspergillus*; tricotecenos e zearalenona pelo *Fusarium* e patulina pelo *Penicillium*. A aflatoxina constitui um grupo de toxinas produzidas pelos fungos *A. flavus* e *A. parasiticus* e são identificadas como B1, B2, G1 e G2 (AQUINO, 2007).

Esses fungos podem causar sérios danos à saúde, principalmente em pacientes imunodeprimidos, como é o caso da aspergilose pulmonar invasiva, causada por espécies do gênero *Aspergillus*, que pode causar a morte destes pacientes (AQUINO, 2007).

Por serem microrganismos distribuídos no ambiente, e presente na microbiota do homem, contaminam facilmente os medicamentos, capaz de causar sua deterioração, assim como podem causar problemas de saúde aos que utilizam, principalmente em pessoas de risco considerado, daí a importância para o controle microbiológico na produção de tais produtos.

---

### **3. Justificativa**

As farmácias magistrais possuem uma boa parcela no mercado farmacêutico, e vem ganhando cada vez mais espaço, disponibilizando uma maior variedade de produtos para a população.

A contaminação microbiana de um produto não estéril (especialidade e matéria-prima farmacêutica) pode conduzir não somente à sua deterioração, com as mudanças físicas e químicas associadas, mas também, ao risco de infecção para o usuário. A garantia de qualidade e os controles de produção devem ser tais que os microrganismos capazes de proliferar e contaminar o produto estejam dentro dos limites estabelecidos pelo órgão responsável de vigilância sanitária.

Diante disso, espera-se que nas formulações líquidas comercializadas em farmácias magistrais no município de João Pessoa, os índices de contaminação microbiológica estejam dentro do permitido pela legislação, não colocando em risco a saúde dos usuários.



## **4. Objetivos**

### **4.1 Geral**

Este trabalho monográfico tem como objetivo analisar possíveis contaminações microbiológicas de preparações farmacêuticas líquidas comercializadas em farmácias magistrais na cidade de João Pessoa – PB.

### **4.2 Específicos**

- Comparar produtos equivalentes, de farmácias magistrais distintas, em relação à contaminação microbiana;
- Analisar possíveis contaminações microbiológicas das preparações adquiridas;
- Isolar e identificar possíveis microrganismos encontrados nas preparações analisadas;

## 5. Material e Métodos

### 5.1 Amostras

A preparação líquida escolhida para análise foi o xarope de cetirizine (anti-histamínico), caracterizado como preparação não estéril, para uso oral, sendo escolhido após uma pesquisa dos produtos manipulados mais utilizados no município de João Pessoa. As cinco amostras utilizadas foram adquiridas de farmácias magistrais distintas do município de João Pessoa (Quadro 2). As análises das amostras foram realizadas nas dependências do Laboratório Microbiologia do departamento de Fisiologia e Patologia, do Centro de Ciências da Saúde - UFPB.

**Quadro 2. Produtos e número de farmácias magistrais analisadas, em João Pessoa-PB.**

Farmácia 1	Farmácia 2	Farmácia 3	Farmácia 4	Farmácia 5
Amostras				
X1	X2	X3	X4	X5

Os xaropes utilizados apresentavam data de fabricação e encontraram-se dentro do prazo de validade (Quadro 3) Todas as amostras estavam dentro do prazo de validade, e a análise foi realizada próximo ao período de fabricação. Segundo a RDC 67 de 2007, o prazo de validade é o período de tempo durante o qual o produto se mantém dentro dos limites especificados de rotulagem e conservação das preparações. A determinação do prazo de validade deve ser baseada na avaliação físico-química das drogas e considerações sobre a sua estabilidade. Preferencialmente, o prazo de validade deve ser vinculado ao período, compêndios oficiais, recomendações dos produtores das mesmas e publicações em revistas indexadas.

**Quadro 3. Data de fabricação e validade das amostras analisadas.**

Amostra	Data de Fabricação	Data de validade
Xarope 1	27/06/2014	25/09/2014
Xarope 2	30/06/2014	27/12/2014
Xarope 3	12/07/014	10/10/2014
Xarope 4	16/07/2014	15/10/2014
Xarope 5	24/07/2014	20/01/2014

## 5.2 Preparo dos meios de cultura

O procedimento foi utilizado para pesquisa de bactérias e fungos, utilizando-se os respectivos meios de cultura Ágar Mueller-Hinton e batata-dextrose-ágar (BDA) acidificado.

### 5.2.1 Preparo dos meios de cultura para bactérias

Foi utilizado 37g do meio de cultura Ágar Mueller-Hinton em um litro de água destilada. Para uma melhor dissolução o meio foi aquecido sob agitação constante. Em seguida foi esterilizado a 121°C durante 15 minutos (Figura 1). Quando o meio atingiu uma temperatura de aproximadamente 60°C foi distribuído em placas de Petri (10cm de diâmetro), recebendo esta 10-15mL de meio. Após a solidificação (Figura 2) foi realizado o teste de esterilização, incubando-se os meios a 37°C durante 24 horas, sendo descartados os meios que ocorrerem contaminações.

O meio Ágar Mueller-Hinton é um meio utilizado para testes de suscetibilidade antimicrobiana pela técnica de disco-difusão para bactérias comuns de crescimento rápido pelo método Kirby-Bauer, como padronizado pelo Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Ácido hidrolisado de caseína e extrato de carne fornecem aminoácidos, nitrogênio, minerais, vitaminas, carbono e outros nutrientes que oferecem condições para o crescimento das principais bactérias (KASVI, 2013; BRASIL, 2010).

**Figura 1: Esterilização do material em autoclave.**



**Figura 2: Preparo das placas de Ágar Mueller-Hinton e BDA.**



### **5.2.1 Preparo dos meios de cultura para fungos**

Para preparar o meio batata-dextrose-ágar (BDA) acidificado foram cozidas às batatas inglesas até o ponto de salada (140g), após descascadas e fatiadas, em um litro de água. Depois o decoto foi filtrado para a obtenção do extrato líquido de batata. Foi adicionado ao extrato, 10g de dextrose e 15g de

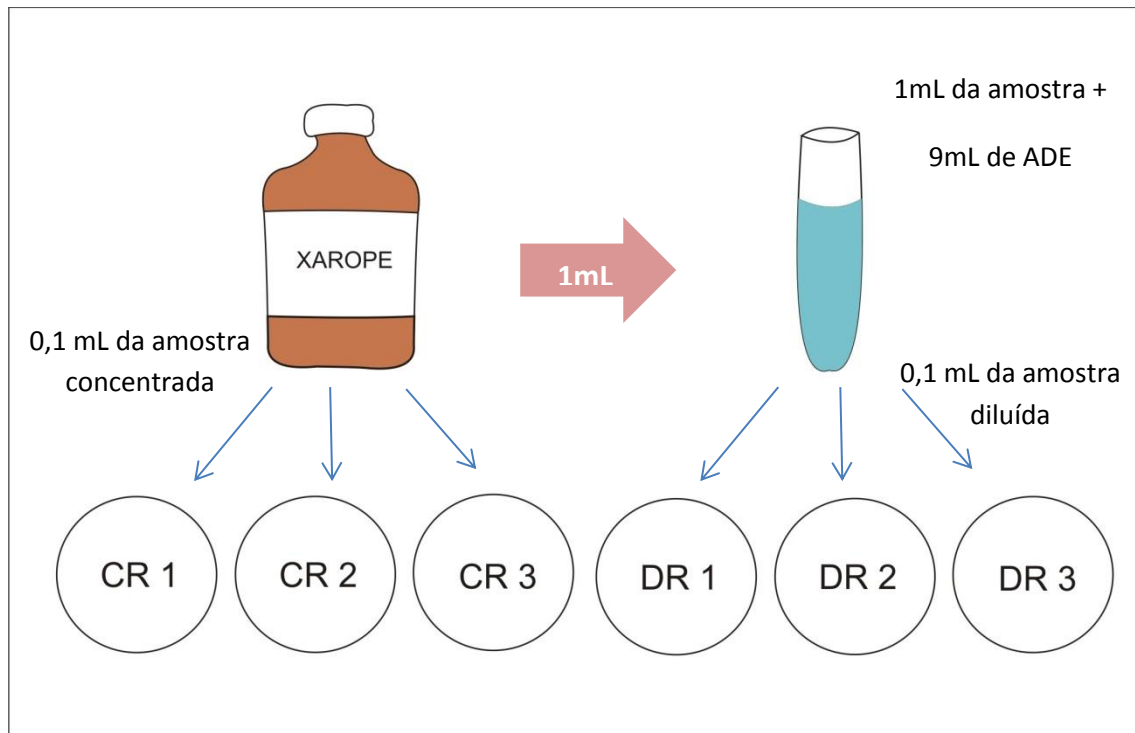
ágar. Depois completado o volume de um litro com água destilada. Em seguida, foi esterilizado a 121°C durante 15 minutos. Após resfriado à temperatura de aproximadamente 60°C adicionou-se ácido tartárico a 10% até o meio atingir pH 3,5 sendo verificado com papel indicador de pH. Em seguida, o meio foi distribuído em placas de Petri (10cm de diâmetro). Após a solidificação foi realizado o teste de esterilização, incubando-se os meios a 25°C durante 24 horas, sendo descartados os meios que ocorrerem contaminações.

O meio Agar batata dextrose acidificado é comumente utilizado para isolamento e quantificação de fungos nas análises microbiológicas, devido favorecer o crescimento de muitas espécies, especialmente os contaminantes de materiais e os fungos anemófilos. É um meio de cultura usado para a estimulação da esporulação de fungos em microcultivos, manutenção de coleções de culturas de certos dermatófitos e para a diferenciação de variedades atípicas de dermatófitos pela produção de pigmento.

### **5.3 Pesquisa de microrganismos contaminantes**

Primeiramente, as embalagens primárias foram desinfetadas com álcool 70%. Em seguida foram transferidos 1mL de cada amostra para o tubo de ensaio contendo 9mL de água destilada esterilizada, obtendo, desta forma uma diluição decimal. Posteriormente, 0,1mL dessa diluição foi semeado em meio de cultura ágar Mueller-Hinton (Merck) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1988), em triplicata, para pesquisa de bactérias, concomitante foi semeado 0,1mL da solução concentrada do xarope, também em triplicata. Para pesquisa de fungos foram utilizadas as mesmas diluições, semeando-se 0,1mL em placas de Petri contendo o meio BDA acidificado a pH 3,5 (figura 3). A amostra foi espalhada na superfície do meio de cultura, com movimentos suaves, utilizando uma alça Drigalski (bastão em L). Para o controle negativo foi utilizada a própria água destilada esterilizada, utilizada na diluição das amostras. Após foi realizada a incubação para o crescimento microbiano (bactérias a 37°C durante 72h e fungos a 25°C durante 5 dias, em posição invertida).

**Figura 3: Esquema de semeio da amostra nos meios de cultura em triplicata, nas diluições decimal e centesimal.**



**C: concentrado; D: Diluído; R: repetições; ADE: água destilada esterilizada.**

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

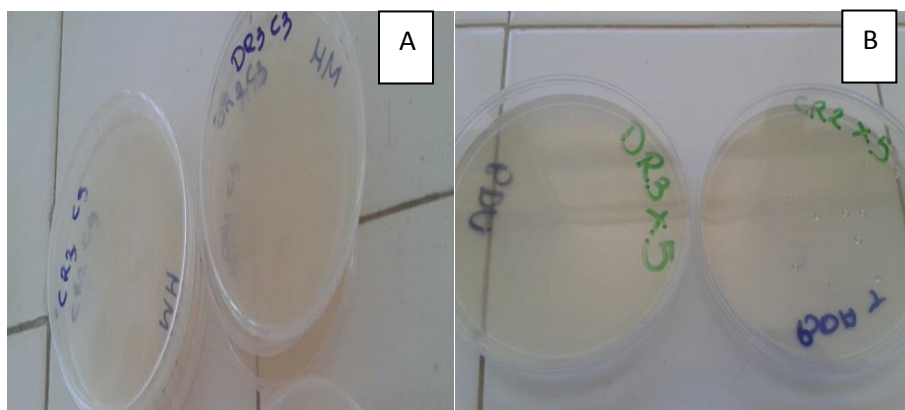
Nenhuma das cinco amostras de xarope analisadas apresentou crescimento bacteriano e/ou fúngico na metodologia utilizada (Quadro 4 e Figura 4), apresentando-se dentro dos limites microbiológicos estabelecidos pela ANVISA.

O xarope foi a forma farmacêutica utilizada, que é definida como uma solução aquosa caracterizada pela alta viscosidade, que apresenta não menos que 45% (p/p) de sacarose ou outros açúcares na sua composição. A alta viscosidade e a alta concentração de açúcar conferem ao xarope uma maior estabilidade, assim como garantem uma maior proteção à proliferação de microrganismos.

**Quadro 4. Populações bacteriana e fúngica das amostras procedentes das farmácias magistrais participantes da pesquisa do município de João Pessoa, em 2014.**

Diluições	Xarope 1	Xarope 2	Xarope 3	Xarope 4	Xarope 5
Bactérias (UFC/mL)					
10-1	0	0	0	0	0
10-2	0	0	0	0	0
Fungos (UFC/mL)					
10-1	0	0	0	0	0
10-2	0	0	0	0	0

**Figura 4: Placas com os meios Ágar Müller-Hinton (A) e BDA (B) semeadas após 5 dias de incubação à 25 C.**



Em trabalho realizado por Medeiros e colaboradores (2007), em que foi avaliada a qualidade dos produtos comercializados por farmácias de manipulação, os xaropes analisados estavam dentro dos limites microbiológicos estabelecidos pela ANVISA. Entretanto, alguns apresentavam características organolépticas fora das especificações da agência, apresentando pouca viscosidade.

Andrade e colaboradores (2005) analisaram a qualidade microbiológica de formulações magistrais. Dos medicamentos investigados para administração por via oral contendo matérias-primas de origem natural, 19 produtos, 10,5% estavam em desacordo com as especificações da farmacopeia. Das amostras reprovadas nas análises, detectaram-se problemas em duas amostras de cálcio de ostra, cujos valores da contagem de aeróbios viáveis totais foram  $1,2 \times 10^5$  e  $3 \times 10^5$  UFC/g. Foram encontrados bastonetes gram-positivos em uma das amostras de cálcio de ostra.

Em trabalho realizado por Lucena (2014), em que foi analisada a presença de microrganismos contaminantes em preparações magistrais, de



uma mesma farmácia, das quais foram escolhidas as formas xarope, cápsula, gel, xampu e sabonete, todas as amostras estavam isentas de contaminação, corroborando com os resultados do presente trabalho.

Os resultados obtidos foram satisfatórios do ponto de vista microbiológico, visto que outros parâmetros que garantem a qualidade do produto não foram avaliados. O que garante que, nesse aspecto, as farmácias analisadas cumprem com as BPM preconizadas pela RDC 67 de 2007 da ANVISA, em que as condições de higiene e o uso de matérias-primas estavam adequadas para a produção de produtos de qualidade.

Os resultados negativos podem estar relacionados, também, ao uso de preservantes/conservantes, visto que tais adjuvantes farmacotécnicos tem a função de inibir do crescimento de microrganismos, o que garante a estabilidade do produto durante o prazo que validade.

## **7. CONCLUSÃO**

Diante dos resultados concluiu-se que todos os produtos analisados das farmácias magistrais em estudo atende as especificações estabelecidas pela ANVISA do ponto de vista microbiológico.

O cumprimento das BPM estabelecidas na RDC 67, de 2007, é de grande importância para a garantia da qualidade dos produtos manipulados, minimizando riscos e garantindo um tratamento adequado e seguro para a população.

## 8. Referências

ANDRADE *et al.* Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.2, n.2, p.38-44. Goiânia-GO, Brasil, 2005.

AQUINO, S. Avaliação da microbiota fúngica e da presença de micotoxinas em amostras de plantas medicinais irradiadas adquiridas no comércio varejista e atacadista. **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.** , São Paulo, 2007.

BONFILIO *et al.* Farmácia Magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública.** v.34, n.3, p.653-664 jul./set. 2010.

BARNES, B.D; MARR, K.A. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. **Infect. Dis. Clin. N. Am.** 20 USA, 545–561, 2006.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vol. 2. Brasília, 2010.

BRASIL. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos – Uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2008.

BRASIL. **RDC Nº 67.** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2007.

CAROLY, M.Z.C. **Manual de controle de qualidade de matérias-primas vegetais de farmácia magistral.** São Paulo: Pharmabooks., 2009.

CARVALHO, L.L.; MARTINI, P.C.; MICHELIN, D.C. Avaliação da qualidade microbiológica de filtros solares manipulados em forma de gel. **Revista brasileira de farmácia.** 92(4): 314-317. Araras-SP, 2011.

FIRMINO, C.R.; COSTA, M.C.; ANDRELA, A.L.B.; SOARES, V.C.G. Avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no município de Jundiaí – SP. **Revista Multidisciplinar da Saúde – Ano III – Nº 05**. Jundiaí-SP, 2011.

KASVI. **Instruções de uso agar mueller hinton II**. Rev.01 – 09/13. Disponível em <[www.kasvi.com.br/pdf/78f689d2c197a6f5e6a77df4fd640adb\\_arquivo.pdf](http://www.kasvi.com.br/pdf/78f689d2c197a6f5e6a77df4fd640adb_arquivo.pdf)>. Acesso em 2 de agosto de 2014.

MEDEIROS *et al.* Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. **Revista de Biologia e Farmácia**, v1, n1. Paraíba, 2007.

SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G. **Micologia médica á luz de autores contemporâneos**. 2004. p.408.

SILVA, M.F; SILVA, L.L. Análise microbiológica de três formulações magistrais. **Cadernos da Escola de Saúde**. vol.2. Curitiba, 1984.

TESSER, C.D. Social medicalization (II): biomedical limits and proposals for primary care clinics. **Interface -Comunic., Saúde, Educ.**, v.10, n.20, p.347-62, jul/dez 2006.

TORTORA, G. L.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. Ed 10. ARTMED, 2012. p 3 – 4.

WEBER, L. Z.; FRASSON, A. P. Z. Controle microbiológico do ambiente interno de farmácias de manipulação. **Revista Contexto & Saúde**. Editora Unijuí. v. 9 n. 17. Jul/Dez. 2009. p. 39-44. Injuí-RS.

L732q Lima, Abymaelson José Nóbrega de.

Qualidade microbiológica de preparações líquidas comercializadas em farmácias  
magistrais de João Pessoa - PB / Abymaelson José Nóbrega de Lima. - - João  
Pessoa: [s.n.], 2014.  
35f.: il. -

Orientador: José Soares do Nascimento.  
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Farmácia de manipulação. 2. Controle de qualidade. 3.  
Mercado farmacêutico.